

# PATENT COOPERATION TREATY

TRANSLATION

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

## PCT

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

To:

Date of mailing  
(day/month/year)

Applicant's or agent's file reference

**W-3670PCT**

**FOR FURTHER ACTION**

See paragraph 2 below

International application No.

**PCT/JP2005/005577**

International filing date (day/month/year)

**25.03.2005**

Priority date (day/month/year)

**26.03.2004**

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

Applicant

**TERUMO KABUSHIKI KAISHA**

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/JP

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/JP2005/005577

Box No. I

Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.  
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
  - a. type of material  
☐ a sequence listing  
☐ table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material  
☐ in written format  
☐ in computer readable form
  - c. time of filing/furnishing  
☐ contained in the international application as filed.  
☐ filed together with the international application in computer readable form.  
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
**PCT/JP2005/005577**

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

**1. Statement**

Novelty (N)	Claims <u>1-18</u>	YES
	Claims _____	NO
Inventive step (IS)	Claims _____	YES
	Claims <u>1-18</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims <u>1-18</u>	YES
	Claims _____	NO

**2. Citations and explanations:**

Document 1: JP 6-501246 A (THE LIPOSOME COMPANY, INCORPORATED) 10 February 1994

Document 2: JP 2-196713 A (Yissum Research Development Company of the Hebrew University of Jerusalem) 3 August 1990

Document 3: JP 2001-55343 A (Terumo Corp.) 27 February 2001

Document 4: WO 2003/15753 A1 (Terumo Corp.) 27 February 2003

Based on the descriptions in documents 1-4 cited in the international search report, the inventions of claims 1-18 lack an inventive step.

Document 1 describes a liposome using egg phosphatidylcholine and the like, and it states that the liposome has a pII gradient wherein the exterior/interior pII is 7.5/4.0 (CLAIMS 1-10, EXAMPLE 1). Document 2 describes a liposome having a pH gradient such that the pII on the interior of the liposome is more acidic than the pII on the exterior (CLAIM 1, EXAMPLE 1). In addition, document 2 states that the pH gradient is formed from the exterior toward the interior by an ammonium gradient from the interior toward the exterior, and that amphipathic drugs can be packaged within such liposomes (page 5, upper left column, lines 3 to 11); and that the size of the gradient can be controlled by diluting the liposome suspension liquid with ammonium sulfate, and a pH gradient can be obtained with a range of 0 to 4 pH units by the extent of dilution (page 7, upper right column, line 5 to lower left column, line 8).

On the other hand, documents 3 and 4 describe the addition of a hydrophilic macromolecular lipid derivative such as polyethylene glycol to a liposome enclosing a drug, and they state that liposomes wherein only the exterior surface thereof is modified by the hydrophilic macromolecular lipid derivative can be obtained thereby (document 3, CLAIMS 1-15 and Par. No. 0061; document 4, CLAIMS 1-6 and EXAMPLE 1). In addition, they state that a basic compound such as 3,5-dipentadecyloxybenzamidinium hydrochloride and the like can be contained therein (document 3, Par. Nos. 0035 and 0050), and that stability in the blood can be assured, sequestration by the liver and the like can be avoided, and retention in the blood is improved by modifying only the exterior surface of a liposome by a hydrophilic macromolecular lipid derivative (document 3, Par. No. 00017).

(Continued in supplemental box)

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/JP2005/005577

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: Box V.

In addition, this authority finds that generally speaking, increasing stability in the blood, avoiding sequestration by the liver and the like, and increasing retention in the blood are publicly known problems when manufacturing a liposome pharmaceutical preparation.

Therefore, this authority finds that persons skilled in the art can easily conceive of adding a hydrophilic macromolecular lipid derivative such as polyethylene glycol and the like described in documents 3 and 4, preparing a liposome wherein only the exterior surface is modified thereby, and adding a basic compound to resolve the above problems in the inventions described in documents 1 and 2.

In addition, with respect to the stability provided by the polyethylene glycol lipid derivative, the DESCRIPTION of this application merely states that liposomes wherein only the exterior surface is modified by polyethylene glycol provide an advantage over liposomes wherein both surfaces are modified by polyethylene glycol, but this authority finds that this effect is simply one that is likely to occur when the technique described in documents 3 and 4 is applied to the inventions described in documents 1 and 2.

Therefore, based on the inventions described in documents 1-4, this authority finds that the effect of the inventions of claims 1-18 of this application is not a particularly outstanding effect that cannot be easily predicted by persons skilled in the art.

# PATENT COOPERATION TREATY

TRANSLATION

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

To:

Date of mailing  
(day/month/year)

Applicant's or agent's file reference

**W-3670PCT**

**FOR FURTHER ACTION**

See paragraph 2 below

International application No.

**PCT/JP2005/005577**

International filing date (day/month/year)

**25.03.2005**

Priority date (day/month/year)

**26.03.2004**

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

Applicant

**TERUMO KABUSHIKI KAISHA**

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/IP

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/JP2005/005577

Box No. I

Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.  
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language  
\_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
  - a. type of material  
☐ a sequence listing  
☐ table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material  
☐ in written format  
☐ in computer readable form
  - c. time of filing/furnishing  
☐ contained in the international application as filed.  
☐ filed together with the international application in computer readable form.  
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/JP2005/005577

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-18	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-18	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-18	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations:

Document 1: JP 6-501246 A (THE LIPOSOME COMPANY, INCORPORATED) 10 February 1994  
 Document 2: JP 2-196713 A (Yissum Research Development Company of the Hebrew University of Jerusalem) 3 August 1990  
 Document 3: JP 2001-55343 A (Terumo Corp.) 27 February 2001  
 Document 4: WO 2003/15753 A1 (Terumo Corp.) 27 February 2003

Based on the descriptions in documents 1-4 cited in the international search report, the inventions of claims 1-18 lack an inventive step.

Document 1 describes a liposome using egg phosphatidylcholine and the like, and it states that the liposome has a pII gradient wherein the exterior/interior pII is 7.5/4.0 (CLAIMS 1-10, EXAMPLE 1). Document 2 describes a liposome having a pH gradient such that the pII on the interior of the liposome is more acidic than the pII on the exterior (CLAIM 1, EXAMPLE 1). In addition, document 2 states that the pH gradient is formed from the exterior toward the interior by an ammonium gradient from the interior toward the exterior, and that amphipathic drugs can be packaged within such liposomes (page 5, upper left column, lines 3 to 11); and that the size of the gradient can be controlled by diluting the liposome suspension liquid with ammonium sulfate, and a pH gradient can be obtained with a range of 0 to 4 pH units by the extent of dilution (page 7, upper right column, line 5 to lower left column, line 8).

On the other hand, documents 3 and 4 describe the addition of a hydrophilic macromolecular lipid derivative such as polyethylene glycol to a liposome enclosing a drug, and they state that liposomes wherein only the exterior surface thereof is modified by the hydrophilic macromolecular lipid derivative can be obtained thereby (document 3, CLAIMS 1-15 and Par. No. 0061; document 4, CLAIMS 1-6 and EXAMPLE 1). In addition, they state that a basic compound such as 3,5-dipentadecyloxybenzamidinium hydrochloride and the like can be contained therein (document 3, Par. Nos. 0035 and 0050), and that stability in the blood can be assured, sequestration by the liver and the like can be avoided, and retention in the blood is improved by modifying only the exterior surface of a liposome by a hydrophilic macromolecular lipid derivative (document 3, Par. No. 00017).

(Continued in supplemental box)

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/JP2005/005577

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: Box V.

In addition, this authority finds that generally speaking, increasing stability in the blood, avoiding sequestration by the liver and the like, and increasing retention in the blood are publicly known problems when manufacturing a liposome pharmaceutical preparation.

Therefore, this authority finds that persons skilled in the art can easily conceive of adding a hydrophilic macromolecular lipid derivative such as polyethylene glycol and the like described in documents 3 and 4, preparing a liposome wherein only the exterior surface is modified thereby, and adding a basic compound to resolve the above problems in the inventions described in documents 1 and 2.

In addition, with respect to the stability provided by the polyethylene glycol lipid derivative, the DESCRIPTION of this application merely states that liposomes wherein only the exterior surface is modified by polyethylene glycol provide an advantage over liposomes wherein both surfaces are modified by polyethylene glycol, but this authority finds that this effect is simply one that is likely to occur when the technique described in documents 3 and 4 is applied to the inventions described in documents 1 and 2.

Therefore, based on the inventions described in documents 1-4, this authority finds that the effect of the inventions of claims 1-18 of this application is not a particularly outstanding effect that cannot be easily predicted by persons skilled in the art.



# PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference <b>W-3670PCT</b>	<b>FOR FURTHER ACTION</b>	See item 4 below
International application No. <b>PCT/JP2005/005577</b>	International filing date ( <i>day/month/year</i> ) <b>25 March 2005 (25.03.2005)</b>	Priority date ( <i>day/month/year</i> ) <b>26 March 2004 (26.03.2004)</b>
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant <b>TERUMO KABUSHIKI KAISHA</b>		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.  
  
In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- |                                     |              |                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Box No. I    | Basis of the report                                                                                                                                             |
| <input type="checkbox"/>            | Box No. II   | Priority                                                                                                                                                        |
| <input type="checkbox"/>            | Box No. III  | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability                                                                |
| <input type="checkbox"/>            | Box No. IV   | Lack of unity of invention                                                                                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Box No. V    | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| <input type="checkbox"/>            | Box No. VI   | Certain documents cited                                                                                                                                         |
| <input type="checkbox"/>            | Box No. VII  | Certain defects in the international application                                                                                                                |
| <input type="checkbox"/>            | Box No. VIII | Certain observations on the international application                                                                                                           |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Date of issuance of this report <b>26 September 2006 (26.09.2006)</b>
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer  <div style="text-align: center; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">Masashi Honda</div> e-mail: pt08@wipo.int

# 特許協力条約

発信人 日本国特許庁 (国際調査機関)

REC'D 20 MAY 2005

WIPO

PCT

代理人

渡辺 望穂

様

あて名

〒101-0032  
日本国東京都千代田区岩本町2丁目12番5号  
早川トナカイビル3階

PCT

国際調査機関の見解書  
(法施行規則第40条の2)  
[PCT規則43の2.1]

発送日  
(日.月.年)

17. 5. 2005

出願人又は代理人

の書類記号 W-3670PCT

今後の手続きについては、下記2を参照すること。

国際出願番号

PCT/J P 2005/005577

国際出願日

(日.月.年) 25. 03. 2005

優先日

(日.月.年) 26. 03. 2004

国際特許分類 (IPC) IntCl<sup>7</sup> A61K47/24, 9/127, 31/704, 47/14, 47/28, 47/30, 47/34, A61P35/00

出願人 (氏名又は名称)

テルモ株式会社

1. この見解書は次の内容を含む。

- ☒ 第I欄 見解の基礎
- ☐ 第II欄 優先権
- ☐ 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
- ☐ 第IV欄 発明の単一性の欠如
- ☒ 第V欄 PCT規則43の2.1(a)(i)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- ☐ 第VI欄 ある種の引用文献
- ☐ 第VII欄 国際出願の不備
- ☐ 第VIII欄 国際出願に対する意見

2. 今後の手続き

国際予備審査の請求がされた場合は、出願人がこの国際調査機関とは異なる国際予備審査機関を選択し、かつ、その国際予備審査機関がPCT規則66.1の2(b)の規定に基づいて国際調査機関の見解書を国際予備審査機関の見解書とみなさない旨を国際事務局に通知していた場合を除いて、この見解書は国際予備審査機関の最初の見解書とみなされる。

この見解書が上記のように国際予備審査機関の見解書とみなされる場合、様式PCT/ISA/220を送付した日から3月又は優先日から22月のうちいずれか遅く満了する期限が経過するまでに、出願人は国際予備審査機関に、適当な場合は補正書とともに、答弁書を提出することができる。

さらなる選択肢は、様式PCT/ISA/220を参照すること。

3. さらなる詳細は、様式PCT/ISA/220の備考を参照すること。

見解書を作成した日

21. 04. 2005

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳子

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4 C

3 2 2 9

様式PCT/ISA/237 (表紙) (2004年1月)

## 第 I 欄 見解の基礎

1. この見解書は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎として作成された。

☐ この見解書は、\_\_\_\_\_語による翻訳文を基礎として作成した。  
それは国際調査のために提出された PCT 規則 12.3 及び 23.1(b) にいう翻訳文の言語である。

2. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に不可欠なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき見解書を作成した。

a. タイプ ☐ 配列表

☐ 配列表に関連するテーブル

b. フォーマット ☐ 書面

☐ コンピュータ読み取り可能な形式

c. 提出時期 ☐ 出願時の国際出願に含まれる

☐ この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された

☐ 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出された

3. ☐ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

4. 補足意見：

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についてのPCT規則43の2.1(a)(i)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1-18	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-18	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-18	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明

文献1 : JP 6-501246 A (ザ リポソーム カンパニー, インコーポレイテッド)  
1994. 02. 10

文献2 : JP 2-196713 A (イツサム リサーチ デベロップメント カンパニー  
オブ ザ ヒーブルー ユニバーシティー オブ エルサレム) 1990. 08. 03

文献3 : JP 2001-55343 A (テルモ株式会社) 2001. 02. 27

文献4 : WO 2003/15753 A1 (テルモ株式会社) 2003. 02. 27

請求の範囲1-18に係る発明は、国際調査報告で引用された文献1-4より進歩性を有しない。

文献1には、卵ホスファチジルコリン等を用いたリポソームであって、外部/内部のpHが7.5/4.0のpH勾配を有するリポソームが記載されている(請求項1-10、実施例1等)。文献2には、リポソームの内側のpHが外側のpHより酸性側であるようなpH勾配を有するリポソームが記載されている(請求項1、実施例1等)。また、内側から外側へ向かうアンモニウム勾配によって、外側から内側へ向かうpH勾配が形成され、両親媒性薬剤がリポソーム内に充填される旨(第5頁左上欄第3~11行)、硫酸アンモニウムによるリポソーム懸濁液を希釈することで、勾配の大きさを制御でき、希釈度により、0~4 pH単位の範囲でpHの勾配を得ることができる旨(第7頁右上欄第5行~同頁左下欄第8行)も記載されている。

一方、文献3及び4には、薬物を内封するリポソームに、ポリエチレングリコール等の親水性高分子の脂質誘導体を添加することで、リポソームの外表面のみが親水性高分子脂質誘導体にて修飾されているリポソームが得られる旨記載されている(文献3の請求項1-15及び【0061】、文献4の請求項1-6及び実施例1)。また、3,5-ジペンタデシロキシベンズアミジン塩酸塩等の塩基性化合物を配合しても良い旨(文献3の【0035】、【0050】)、リポソームの外表面のみを親水性高分子脂質誘導体にて修飾することで、血液中での安定性が確保され、肝臓等における捕捉も回避され、血中滞留性が向上する旨(文献3の【0017】)も記載されている。

(補充欄へ続く)

## 補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

## 第 V 欄の続き

そして、血液中での安定性の向上、肝臓等における捕捉の回避及び血中滞留性の向上は、一般に、リポソーム製剤を製造する際の公知の課題といえる。

したがって、文献1及び2に記載された発明において、上記課題の解決のために、文献3及び4に記載された、ポリエチレングリコール等の親水性高分子の脂質誘導体を添加することで、リポソームの外表面のみを修飾したリポソームとすること、及び、さらに塩基性化合物を配合することは、当業者が容易に想到し得ることである。

さらに、本願明細書には、ポリエチレングリコールの脂質誘導体の安定性において、外表面のみがポリエチレングリコールで修飾されたリポソームが、両面がポリエチレングリコールで修飾されたリポソームに比して、有利な効果を奏する旨記載されているに過ぎず、当該効果は、文献1及び2に記載された発明に、文献3及び4の技術を適用した際に起こりえる効果と同等のものであるといえる。

したがって、本願請求の範囲1-18に係る発明の効果が、文献1-4に記載された発明から、当業者にとって予測困難な格別顕著なものであるとも認められない。

# 特許協力条約

発信人 日本国特許庁 (国際調査機関)

REC'D 20 MAY 2005

WIPO

PCT

代理人

渡辺 望祐

様

あて名

〒101-0032  
日本国東京都千代田区岩本町2丁目12番5号  
早川トナカイビル3階

PCT

国際調査機関の見解書  
(法施行規則第40条の2)  
[PCT規則43の2.1]

発送日  
(日.月.年)

17. 5. 2005

出願人又は代理人

の書類記号 W-3670PCT

今後の手続きについては、下記2を参照すること。

国際出願番号

PCT/J P 2005/005577

国際出願日

(日.月.年) 25. 03. 2005

優先日

(日.月.年) 26. 03. 2004

国際特許分類 (IPC) IntCl.<sup>7</sup> A61K47/24, 9/127, 31/704, 47/14, 47/28, 47/30, 47/34, A61P35/00

出願人 (氏名又は名称)

テルモ株式会社

1. この見解書は次の内容を含む。

- ☒ 第I欄 見解の基礎
- ☐ 第II欄 優先権
- ☐ 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
- ☐ 第IV欄 発明の単一性の欠如
- ☒ 第V欄 PCT規則43の2.1(a)(i)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- ☐ 第VI欄 ある種の引用文献
- ☐ 第VII欄 国際出願の不備
- ☐ 第VIII欄 国際出願に対する意見

2. 今後の手続き

国際予備審査の請求がされた場合は、出願人がこの国際調査機関とは異なる国際予備審査機関を選択し、かつ、その国際予備審査機関がPCT規66.1の2(b)の規定に基づいて国際調査機関の見解書を国際予備審査機関の見解書とみなさない旨を国際事務局に通知していた場合を除いて、この見解書は国際予備審査機関の最初の見解書とみなされる。

この見解書が上記のように国際予備審査機関の見解書とみなされる場合、様式PCT/ISA/220を送付した日から3月又は優先日から22月のうちいずれか遅く満了する期限が経過するまでに、出願人は国際予備審査機関に、適当な場合は補正書とともに、答弁書を提出することができる。

さらなる選択肢は、様式PCT/ISA/220を参照すること。

3. さらなる詳細は、様式PCT/ISA/220の備考を参照すること。

見解書を作成した日

21. 04. 2005

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳子

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

3229

様式PCT/ISA/237 (表紙) (2004年1月)

## 第 I 欄 見解の基礎

1. この見解書は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎として作成された。

☐ この見解書は、\_\_\_\_\_語による翻訳文を基礎として作成した。  
それは国際調査のために提出された PCT 規則 12.3 及び 23.1(b) にいう翻訳文の言語である。

2. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に不可欠なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき見解書を作成した。

a. タイプ ☐ 配列表

☐ 配列表に関連するテーブル

b. フォーマット ☐ 書面

☐ コンピュータ読み取り可能な形式

c. 提出時期 ☐ 出願時の国際出願に含まれる

☐ この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された

☐ 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出された

3. ☐ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

4. 補足意見：

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についてのPCT規則43の2.1(a)(i)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1-18	有 無
	請求の範囲		
進歩性 (IS)	請求の範囲		有 無
	請求の範囲	1-18	
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-18	有 無
	請求の範囲		

## 2. 文献及び説明

文献1 : JP 6-501246 A (ザ リポソーム カンパニー, インコーポレイテッド) 1994. 02. 10

文献2 : JP 2-196713 A (イツサム リサーチ デベロップメント カンパニー オブ ザ ヒーブルー ユニバーシティー オブ エルサレム) 1990. 08. 03

文献3 : JP 2001-55343 A (テルモ株式会社) 2001. 02. 27

文献4 : WO 2003/15753 A1 (テルモ株式会社) 2003. 02. 27

請求の範囲1-18に係る発明は、国際調査報告で引用された文献1-4より進歩性を有しない。

文献1には、卵ホスファチジルコリン等を用いたリポソームであって、外部/内部のpHが7.5/4.0のpH勾配を有するリポソームが記載されている(請求項1-10、実施例1等)。文献2には、リポソームの内側のpHが外側のpHより酸性側であるようなpH勾配を有するリポソームが記載されている(請求項1、実施例1等)。また、内側から外側へ向かうアンモニウム勾配によって、外側から内側へ向かうpH勾配が形成され、両親媒性薬剤がリポソーム内に充填される旨(第5頁左上欄第3~11行)、硫酸アンモニウムによるリポソーム懸濁液を希釈することで、勾配の大きさを制御でき、希釈度により、0~4 pH単位の範囲でpHの勾配を得ることができる旨(第7頁右上欄第5行~同頁左下欄第8行)も記載されている。

一方、文献3及び4には、薬物を内封するリポソームに、ポリエチレングリコール等の親水性高分子の脂質誘導体を添加することで、リポソームの外表面のみが親水性高分子脂質誘導体にて修飾されているリポソームが得られる旨記載されている(文献3の請求項1-15及び【0061】、文献4の請求項1-6及び実施例1)。また、3,5-ジペンタデシロキシベンズアミジン塩酸塩等の塩基性化合物を配合しても良い旨(文献3の【0035】、【0050】)、リポソームの外表面のみを親水性高分子脂質誘導体にて修飾することで、血液中での安定性が確保され、肝臓等における捕捉も回避され、血中滞留性が向上する旨(文献3の【0017】)も記載されている。

(補充欄へ続く)



## 補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

## 第 V 欄の続き

そして、血液中での安定性の向上、肝臓等における捕捉の回避及び血中滞留性の向上は、一般に、リポソーム製剤を製造する際の公知の課題といえる。

したがって、文献1及び2に記載された発明において、上記課題の解決のために、文献3及び4に記載された、ポリエチレングリコール等の親水性高分子の脂質誘導体を添加することで、リポソームの外表面のみを修飾したリポソームとすること、及び、さらに塩基性化合物を配合することは、当業者が容易に想到し得ることである。

さらに、本願明細書には、ポリエチレングリコールの脂質誘導体の安定性において、外表面のみがポリエチレングリコールで修飾されたリポソームが、両面がポリエチレングリコールで修飾されたリポソームに比して、有利な効果を奏する旨記載されているに過ぎず、当該効果は、文献1及び2に記載された発明に、文献3及び4の技術を適用した際に起こりえる効果と同等のものであるといえる。

したがって、本願請求の範囲1-18に係る発明の効果が、文献1-4に記載された発明から、当業者にとって予測困難な格別顕著なものであるとも認められない。